

Aus dem Kaiserin Auguste Viktoria Haus Berlin  
(Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin)

---

# Einfluß der Bestrahlung mit blauem Licht auf neugeborene Gunn-Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Renate Heller  
aus Tübingen

1972







Aus dem Kaiserin Auguste Viktoria Haus Berlin  
(Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin)

---

# Einfluß der Bestrahlung mit blauem Licht auf neugeborene Gunn-Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Renate Heller**

aus Tübingen

Referent:- Professor Dr.med. L. Ballowitz  
Korreferent: Priv.Do. Dr.med. J. Natzschka



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-  
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.7.1972

## INHALTSÜBERSICHT

|      |                                                                                                        |         |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| I.   | EINLEITUNG UND<br>PROBLEMSTELLUNG.....                                                                 | S 5     |
| II.  | A. LITERATUR ZUR<br>PHOTOTHERAPIE DER<br>HYPERBILIRUBINÄMIE<br>FRÜH- UND NEUGEBORENER<br>MENSCHEN..... | S 6-11  |
|      | B. LITERATUR ÜBER DEN EFFEKT<br>DES LICHTS AUF DEN<br>BILIRUBIN-METABOLISMUS....                       | S 12-15 |
| III. | A. DAS VERSUCHSTIER:<br>DIE GUNN-RATTE.....                                                            | S 16-18 |
|      | B. METHODE.....                                                                                        | S 19-22 |
| IV.  | ERGEBNISSE.....                                                                                        | S 23-31 |
| V.   | DISKUSSION.....                                                                                        | S 32-41 |
| VI.  | ZUSAMMENFASSUNG.....                                                                                   | S 42-43 |
| VII. | LITERATURVERZEICHNIS.....                                                                              | S 44-48 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Es ist schon lange bekannt, daß Bilirubin durch Photooxydation in wasserlösliche Spaltprodukte zerfällt. 1958 versuchten CREMER und Mitarbeiter (1a) diese Umwandlung therapeutisch auszunutzen, und behandelten ikterische Früh- und Neugeborene mit Sonnenlicht oder künstlichem blauen Licht. In fast allen Fällen konnte der Serum-Bilirubinspiegel gesenkt werden. Seither berichteten zahlreiche Gruppen aus England, Südamerika, Frankreich, den USA, Italien und Deutschland über den günstigen, klinischen Effekt der Phototherapie bei der Behandlung der Hyperbilirubinämie Früh- und Neugeborener.

Von einer Arbeitsgruppe in der Kinderklinik der FU Berlin wird seit einigen Jahren die Wirkung der Blaulichtbestrahlung im Tierexperiment an Gunn-Ratten untersucht. Die Gunn-Ratten weisen einen genetisch bedingten Glucuronyl-Transferase-Mangel auf. Homozygote Tiere leiden daher lebenslänglich an einer Hyperbilirubinämie mit Erhöhung des nicht konjugierten Bilirubins. Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluß des Lichtes auf neugeborene und Säuglingsratten dieses Stammes.

II. A. LITERATUR ZUR PHOTOTHERAPIE  
DER HYPERBILIRUBINÄMIE  
FRÜH- UND NEUGEBORENER MENSCHEN

CREMER und Mitarbeiter (10) gingen von der Beobachtung aus, daß Bilirubin sehr photosensibel ist. Bei der Bestrahlung mit normalem Sonnenlicht oder künstlichem blauem Licht mit Wellenlängen zwischen 420 und 480 nm, dem Optimum der Lichtempfindlichkeit des Bilirubins, setzt sich Bilirubin schnell in Biliverdin und andere Abbauprodukte um. Das indirekte Bilirubin ist hierbei 2-3 mal so photosensibel wie das direkte, konjugierte Bilirubin. Die Autoren ermittelten bei Blutproben, die 1 Stunde lang hellem Tageslicht ausgesetzt waren, einen Bilirubinverlust von 30 %. Sie versuchten den Effekt therapeutisch auszunutzen und setzten Früh- und Neugeborene mit physiologischer Gelbsucht direkt den Sonnenstrahlen aus. In 11 von 13 Fällen sank die Serum-Bilirubinkonzentration um 2-12 mg%. Bei der Bestrahlung von 9 ikterischen Neugeborenen mit Leuchtstofflampen mit einer vorwiegend blauen Strahlung (von 420 bis 480 nm) konnten sie bei allen Kindern eine Abnahme der Serum-Bilirubinkonzentration um 2-8 mg% erreichen. Mit einer intermittierenden Bestrahlung, d. h. auf eine 6-stündige Bestrahlung folgte eine 2 Stunden lang dauernde Pause, schienen die Ergebnisse besser zu sein. Im gleichem Rhythmus bestrahlten FERREIRA und Mitarbeiter (13), BEREZIN (2) sowie BROUGHTON und Mitarbeiter (7). FERREIRA und Mitarbeiter (13) führten die Phototherapie bei 77

Neugeborenen durch. Nach einer Behandlungsdauer von 9 Stunden betrug die Reduktion des Bilirubinspiegels im Durchschnitt 4,2 mg%. Bei 14 dieser 77 Neugeborenen stieg der Bilirubingehalt im Serum allerdings um etwa 3 mg% an. BEREZIN (2) beobachtete bei 25 Neugeborenen, die eine mittlere Serum-Bilirubinkonzentration von 25,08 mg% aufwiesen, nach einer Behandlungsdauer von 24 Stunden (3x6 Stunden Bestrahlung, 3x2 Stunden Pause) in allen Fällen eine deutliche Abnahme des Bilirubingehaltes im Serum, und zwar im Durchschnitt um 27,5 %. Dabei war in den ersten 12 Stunden der Abfall besonders stark. Trotzdem mußte bei einem Kind mit ABO-Inkompatibilität wegen der starken Hämolyse noch eine Austauschtransfusion vorgenommen werden. BROUGHTON und Mitarbeiter (7) untersuchten die Lichtwirkung bei 22 Früh- und Neugeborenen. Von diesen wurden 11 bestrahlt, die übrigen 11 dienten als Kontrolle. Nach 12-stündiger Behandlung sank der Bilirubinspiegel bei den bestrahlten Kindern um 2,9 mg%, während bei der Kontrollgruppe in der gleichen Zeit ein Anstieg von 0,2 mg% zu verzeichnen war. Auch FRANKLIN (15) erhielt befriedigende Ergebnisse. Bei unterschiedlicher Bestrahlungsdauer fiel in 10 von 12 Fällen die Serum-Bilirubinkonzentration leicht ab. Bei 6 von 13 Kontroll-Kindern wuchs die Konzentration um Werte zwischen 1 und 4,2 mg%. Eine durchgehende Bestrahlung von mehreren Tagen wurde von BALLABRIGA und GALLART-CATALA (1), BEREZIN und CAPOZZI (3), LUCEY und Mitarbeitern (29), GUINTA und RATH (18) sowie von SISSON und Mitarbeitern (42) empfohlen. BALLABRIGA und GALLART-CATALA (1) berichteten über gute Resultate, die sie

mit einer 48-stündigen Bestrahlung erzielten. Sie behandelten schon Kinder mit einem Serum-Bilirubinspiegel von 10-12 mg%, und setzten sie ohne Unterbrechung abwechselnd 12 Stunden lang einer künstlichen Bestrahlung und 12 Stunden lang dem Sonnenlicht aus. BEREZIN und CAPOZZI (3) teilten 77 Neugeborene in 3 Gruppen ein. Die erste Gruppe mit 55 Früh- und Neugeborenen, bei der ein mittlerer Serum-Bilirubinspiegel von 22,5 mg% gemessen wurde, wurde bis zu 72 Stunden durchgehend mit blauem Licht bestrahlt. Nach 24 Stunden konnte eine durchschnittliche Senkung der Bilirubinkonzentration von 5,4 mg%, nach 48 Stunden von 7,3 mg% und nach 72 Stunden von 7,1 mg% festgestellt werden. 3 Fälle reagierten nicht auf die Behandlung. Die 4 Kinder der Gruppe 2 litten unter Geburtstraumen mit Blutansammlungen im Körper. Sie sprachen auf die Lichttherapie nicht an. Die restlichen 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe zeigten eine durchschnittliche Serum-Bilirubinkonzentration von 18,4 mg%. Nach 24 Stunden hatte sich diese um 3,5 mg% vermehrt, blieb bis zur 48. Stunde unverändert und fiel nach 72 Stunden ab. LUCEY und Mitarbeiter (29) wandten die Phototherapie zur Prophylaxe der Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen an. Diese wurden von der 12. bis zur 144. Lebensstunde durchgehend mit Daylight-Lampen behandelt. Auf diese Weise gelang es, den Bilirubinspiegel unter 12 mg% zu halten. SISSON und Mitarbeiter (42) ~~(43)~~ unterschieden bei ihrer Untersuchung 25 Kinder, die auf Grund einer ABO-Unverträglichkeit eine Hyperbilirubinämie entwickelten, von 46 Kindern, deren hohe Serum-Bili-

rubinwerte weder durch ABO- noch durch Rh-Inkompatibilität hervorgerufen wurden. Außerdem unterteilten sie diese beiden Gruppen noch nach den Geburtsgewichten unter 1500 g, zwischen 1501 und 2500 g, und über 2500 g. Sie begannen mit der Lichttherapie bei Serum-Bilirubinkonzentrationen von 10 mg%, und führten diese solange durch, bis die Spiegel unter 7,5 mg% lagen. Im allgemeinen dauerte dies 3 Tage. Die Phototherapie war in allen Gewichtsklassen erfolgreich. Die Autoren konnten in beiden Gruppen nach der Behandlung eine signifikante Differenz zwischen den bestrahlten und den Kontrollkindern wahrnehmen. Der größte Abfall der Serum-Bilirubinkonzentration fand bei den Kindern mit ABO-Inkompatibilität am 1. Tag, bei den Kindern mit nichthämolytischem Ikterus am 2. Tag der Bestrahlung statt. Keines der behandelten Neugeborenen benötigte eine Austauschtransfusion, während 3 der Kontrollkinder mit ABO-Unverträglichkeit dieser Intervention bedurften. Im deutschen Schrifttum sind in den letzten Jahren ebenfalls mehrere einschlägige Arbeiten veröffentlicht worden. Hier sei nur auf die Untersuchungen an 7 Zwillingspaaren von FRIEDERISZICK und SEITZ (16) hingewiesen. Unmittelbar nach dem Eintreffen auf der Frühgeborenenstation wurde der Zwilling mit dem geringeren Gewicht 6 Tage lang ununterbrochen einer Bestrahlungstherapie ausgesetzt, der andere Zwilling blieb bei normaler Beleuchtung. Bei allen bestrahlten Kindern lagen die Serum-Bilirubinwerte niedriger als bei den Vergleichszwillingen. Die Autoren konnten bei keinem der bestrahlten Zwillinge eine mangelhafte Gewichtszunahme oder sonstige Gedeihstörung feststellen.

In all diesen Arbeiten wurde niemals etwas über schädliche Nebenwirkungen berichtet. Die Kinder wurden unbekleidet und mit einem Augenschutz versehen den Strahlen ausgesetzt. Dabei achteten die Untersucher darauf, daß die Körpertemperatur normal blieb. CREMER und Mitarbeiter (10) hatten schon 1958 darauf hingewiesen, daß bei schnell ansteigendem Serum-Bilirubin, wie dies bei starker Hämolyse durch Rh-Inkompatibilität der Fall ist, die Lichttherapie ohne Wirkung sei. Dies konnte auch von den übrigen Autoren bestätigt werden. Allerdings empfahlen DEREZIN und Mitarbeiter (2-3), BROUGHTON und Mitarbeiter (7), BALLABRIGA und GALLART-CATALA (1) sowie LUCEY und Mitarbeiter (29) die Phototherapie als zusätzliche Behandlungsmaßnahme nach einer Austauschtransfusion. Bei leichteren Formen der ABO-Unverträglichkeit und bei Rh-Inkompatibilität mit negativem Coombs-Test war die Lichtbehandlung immer von Erfolg (DEREZIN und Mitarbeiter (2-3), BROUGHTON und Mitarbeiter (7), LUCEY und Mitarbeiter (29), SISSON und Mitarbeiter (42)). Die Hautfarbe der Kinder scheint keine Rolle zu spielen. Bei Negerkindern und weißen Kindern ist der Effekt gleich groß. Die einzelnen Autoren verwendeten die verschiedensten Lichtquellen. Leider werden von den wenigsten Angaben über die Beleuchtungsstärke gemacht. Am häufigsten wurden "light blue fluorescent lamps" benutzt, die hauptsächlich blaue Strahlen zwischen 400 und 500 nm aussenden. Sie zeigen eine besonders starke Intensität in dem bilirubinempfindlichen Wellenbereich. "Cool-white lamps" strahlen weißes Licht mit einem hohen grün-gelb-Anteil zwischen 500 und

600 nm aus. Das Spektrum der "daylight lamps" liegt zwischen 390 und 700 nm mit Peaks im blauen (bei 430 nm und zwischen 460 und 475 nm) und grünen (zwischen 550 und 600 nm) Wellenlängenbereich. Die Strahlungsenergie in dem für die Photooxydation des Bilirubins verantwortlichen Bereichs ist bei der blauen Lampe am größten. Zwischen 400 und 500 nm beträgt die Lichtenergie für "daylight" nur etwa 60 % der blauen Lampe (SISSON und Mitarbeiter (42)). Die Phototherapie wurde im allgemeinen mit hoher Beleuchtungsstärke durchgeführt. BAL-  
LABRIGA und GALLART-CATALA (1) verwendeten 430 footcandles, SISSON und Mitarbeiter (42) 300 footcandles, FRIEDERISZICK und SEITZ (16) 4000 Lux<sup>x</sup>. GUINTA und RATH (18) untersuchten den Einfluß eines hell beleuchteten Zimmers auf den Bilirubinspiegel Früh- und Neugeborener, und konnten schon bei einer Intensität von 90 footcandles eine Reduktion des Serum-Bilirubingehaltes beobachten.

x 1 footcandle = 10,76 Lux

II. B. LITERATUR ÜBER DEN EFFEKT  
DES LICHTES AUF DEN  
BILIRUBIN-METABOLISMUS

Mit der Anwendung der Phototherapie als Behandlungsmethode bei Hyperbilirubinämie stellte sich die Frage, welche Wirkung das Licht auf den Bilirubin-Metabolismus ausübt. Bei der Bestrahlung ikterischer Seren mit weißem Licht beobachteten CREMER und Mitarbeiter (10) eine Abnahme des bilirubincharakteristischen Absorptionsmaximums und eine leichte Zunahme der optischen Dichte zwischen 550 und 650 nm. Sie schlossen daraus, daß Bilirubin durch das Licht zu Biliverdin oder anderen Abbauprodukten oxydiert wird. Es wurden Bedenken geäußert, die photochemischen Zerfallsprodukte könnten toxisch sein oder das Bilirubin aus der Serumalbuminbindung verdrängen (FRANKLIN (15), BLONDHEIM und Mitarbeiter (4-5)). BLONDHEIM und Mitarbeiter (4-5) fanden nach der Bestrahlung ikterischer Seren außer der Abnahme der optischen Dichte am Absorptionsmaximum des Bilirubins und der Zunahme der optischen Dichte bei 660 nm eine deutliche Verschiebung des Absorptionsmaximums von 450-460 nm nach 410-425 nm. Da das albumingebundene Bilirubin ein Absorptionsmaximum bei 460 nm, das ungebundene Bilirubin bei 420 nm zeigt, folgerten die Autoren, daß die Abbauprodukte des Bilirubins nicht an Albumin gebunden sind. Diese Annahme wurde noch durch Ultrafiltratuntersuchungen unterstützt, bei denen ein gelbes Pigment ausgefiltert werden konnte. Dieses diazopositive "Bilirubinoid" ist wasserlöslich und diffusibler als Bilirubin und

könnte leicht die Bluthirnschranke passieren und einen Kernikterus hervorrufen.

OSTROW und BRANHAM (35) führten Versuche an Gunn-Ratten durch, denen sie vor der Bestrahlung radioaktives Bilirubin injizierten. Auch sie zeigten, daß die photochemischen Abbauprodukte wasserlösliche, diazopositive Derivate sind, die mit großer Geschwindigkeit im Gallensekret und zum Teil auch im Urin ausgeschieden werden. BROUGHTON und Mitarbeiter (7) inkubierten Ratten-Mitochondrien aus Leber und Gehirn mit in vitro-bestrahlten Bilirubinlösungen und stellten fest, daß die Bilirubinzerfallsprodukte keine Wirkung auf die oxydative Phosphorylierung ausüben. Im Plasma ist das indirekte Bilirubin zum größten Teil an Proteine gebunden. Nur ein kleiner Teil liegt in dissoziierter Form vor. Es wird angenommen, daß die Toxizität des Bilirubins von der Konzentration des dissoziierten, diffusiblen Bilirubins abhängt. Da Albumin den Hauptträger des Bilirubins darstellt, ist seine Bindungsaktivität von großer Bedeutung. ODELL und Mitarbeiter (34) untersuchten den Einfluß des Lichts auf das Albumin in Anwesenheit von Methylenblau (photodynamische Reaktion). Sie berichteten, daß mit zunehmender Bestrahlungsdauer von Albuminlösungen, die Kapazität des Proteins, Bilirubin zu binden, abnimmt. Die Autoren konnten nachweisen, daß durch Photooxydation der Imidazolring des Histidins zerstört wird und dadurch der Histidingehalt im Albumin herabgesetzt wird. Die Histidingruppen aber scheinen für die Bilirubinbindung verantwortlich zu sein. Wenn dieser Effekt

auf Albumin auch in vivo zustande käme, bedeutete eine Herabsetzung des Bilirubinspiegels durch die Phototherapie noch keine Abnahme der Kernikterusgefährdung, da das dissoziierte Bilirubin vom extrazellulären Raum leicht in das umliegende Gewebe diffundieren könnte. DIAMOND und SCHMID (11) infundierten neugeborenen Meerschweinchen radioaktives Bilirubin ( $C^{14}$ -Bilirubin) oder dessen nach Photooxydation auftretende Zerfallsprodukte. In den Gehirnen der mit den Zerfallsprodukten behandelten Tiere, wurde nach 24 Stunden eine deutlich niedrigere Radioaktivität gemessen als in denen, der mit intaktem  $C^{14}$ -Bilirubin behandelten Kontrolltiere. Außerdem überlebten alle Meerschweinchen, denen die Zerfallsprodukte verabfolgt wurden. Im Gegensatz dazu, starben 11 der 30 mit Bilirubin behandelten Kontrolltiere. Eine neurotoxische Wirkung der Photozerfallsprodukte ist damit wahrscheinlich ausgeschlossen. SILBERBERG und Mitarbeiter (41) prüften die neurotoxische Wirkung des Bilirubins und dessen photochemischer Zerfallsprodukte auf Kleinhirnkulturen neugeborener Ratten. Myelinbildende Kleinhirnkulturen wurden in bilirubinhaltige Nährmedien gegeben. Primär wurde von einem Bilirubingehalt von 30 mg% ausgegangen. Ein Teil der Kulturen enthielt den nativen Farbstoff. In dem anderen Teil wurde das mit Bilirubin beschickte Nährmedium solange blauem Licht ausgesetzt, bis weniger als 14 mg% indirekt reagierendes Bilirubin neben den Zerfallsprodukten darin verblieben. Die Kulturen, die bestrahlte Nährmedien erhielten, zeigten keinerlei Zellschädigung. In den Kulturen mit den unbestrahlten Nährmedien hingegen, wurden

schwere degenerative Zellveränderungen beobachtet. Im Cytoplasma der Neuronen traten wirbelartige Strukturverdichtungen und Mitochondrienschwellungen auf. Nach 4 Stunden fingen die Nerven- und Gliazellen an zu schwellen, und die Markscheiden degenerierten. Etwas später bildeten sich in den Zellen Vakuolen. Schließlich zerfielen die Zellen, und alles Myelin verschwand.

### III. A. DAS VERSUCHSTIER: DIE GUNN-RATTE

Wir führten unsere Versuche mit homo- und heterozygoten Gunn-Ratten durch. Dieser Stamm wurde 1938 zum ersten Mal von GUNN (19) beschrieben. Die Ratten stellen eine Mutante der Wistar-Ratten dar. Sie leiden an einem rezessiv vererblichen Mangel der Glucuronyl-Transferase-Aktivität in der Leber (CARBONE und GRODSKY (8), SCHMID und Mitarbeiter (39)). Die Glucuronyl-Transferase konjugiert das indirekte Bilirubin mit der Glucuronsäure und verwandelt so das lipidlösliche, indirekte Bilirubin in das wasserlösliche, direkte Bilirubin. Da die Enzym-Aktivität bei homozygoten Tieren stark herabgesetzt ist, weisen die Ratten zeitlebens eine nichtkonjugierte Hyperbilirubinämie auf. Heterozygote Tiere haben trotz eingeschränkter Aktivität normale Serum-Bilirubinspiegel (JOHNSON und Mitarbeiter (23-24)). Rein äußerlich können die homozygoten Gunn-Ratten gut von heterozygoten oder von Wistar-Ratten unterschieden werden. Ihr Fell und vor allem die Ohren sind gelb gefärbt. Sie sind kleiner von Gestalt und zeigen einen unsicheren, schwankenden Gang. Bei über 60 % der homozygoten Gunn-Ratten entwickelt sich innerhalb der ersten drei Lebenswochen ein Kernikterus, an dem ungefähr die Hälfte der betroffenen Tiere stirbt (JOHNSON und Mitarbeiter (23-24)). Die Überlebenden reagieren äußerst empfindlich auf Infekte, Hitze, Kälte, Stress und Hunger. Nicht selten sind sie im Wachstum gehemmt und infertil. Auffallend ist auch die verhältnismäßig geringe Anzahl der Jungen innerhalb eines

Wurfes. Die ungefähr 6 g schweren Neugeborenen sehen nach der Geburt noch sehr unreif aus. Ihr Gang erinnert an Schwimmbewegungen. Mit 9 Tagen entwickelt sich das Fell, und nach etwa 12 Tagen öffnen sie die Augen. Bis zum 18. Lebenstag wachsen die männlichen und die weiblichen Jungen gleich schnell. Danach nehmen die männlichen Tiere schneller an Gewicht zu. Bei einem gemischten Wurf können die Neugeborenen kurz nach der Geburt noch nicht in homo- oder heterozygote Tiere aufgeteilt werden. Aber schon nach wenigen Stunden fallen die homozygoten Jungen durch ihren gelben Farbton auf. JOHNSON und Mitarbeiter (23-24) ermittelten bei homozygoten Gunn-Ratten in der 2. Lebensstunde einen Bilirubinspiegel von etwa 2 mg%, der in der 12. Lebensstunde schon auf ungefähr 6 mg% angestiegen war. Die Bilirubinkonzentration nimmt während der ersten beiden Wochen allmählich zu und erreicht etwa am 16. Lebenstag ihren höchsten Wert (11,5 mg%). Danach sinkt sie wieder langsam ab. Nach einem Monat hat sich der Bilirubinspiegel auf einen konstanten Wert eingestellt (6,3 mg%). Kernikterus und Tod gehen fast immer mit hohen Bilirubinkonzentrationen parallel. Klinisch kann die Diagnose der Bilirubinencephalopathie dann gestellt werden, wenn die Tiere folgende Symptome erkennen lassen: Wachstumsverzögerung, Gewichtsverlust, Hyperaktivität, Hypotonie, ataktische und atetotische Bewegungen, klonische Zuckungen. Häufig kann auch eine Paralyse der hinteren Extremitäten beobachtet werden. Die Leptomeningen und das Gehirn der an Kernikterus verstorbenen Tiere sind gelb verfärbt. Einzelne Gebiete des Zentralnerven-

systems weisen einen besonders tiefgelben Farbton auf, vor allem die Basalganglien, die Colliculi inferiores, die Thalamuskern, das Cerebellum und der Hippocampus. Histologische Untersuchungen dieser Areale ergaben eine mehr oder weniger starke Schädigung der Ganglienzellen. Pathologische Veränderungen sind auch an den Lungen, dem Intestinaltrakt und den Nieren zu erkennen. Die Mortalität und Morbidität an Bilirubin-encephalopathie scheint unter den männlichen Gunn-Ratten höher zu sein als unter den weiblichen.

### III. B. METHODE

Es wurden 20 Würfe mit insgesamt 105 homo- und 28 heterozygoten Gunn-Ratten untersucht.

Als Lichtquelle dienten 6 blaue Leuchtstofflampen (Osram L 20W/64), die Strahlen von 300-600 nm aussenden, mit einem Maximum bei 415 nm. Aus Abb.1 geht die spektrale Strahlendichtevertelung mit einem besonders hohen Peak bei 436 nm hervor. Die Lampen waren halbkreisförmig in einem selbst konstruierten, mit Stanniol ausgeschlagenen Reflektor angeordnet. Der Reflektor bildete die obere Begrenzung eines Gestells, in dem sich die jungen Tiere während der direkten Bestrahlungsperiode in offenen, weißen Schalen aus Plastik oder Pappe aufhielten. Das Gestell mit dem Reflektor war von schwarzen Vorhängen umgeben. Der Abstand der Leuchtstoffröhren von den Ratten wurde so eingestellt, daß in den Schalen, in denen sich die Jungen befanden, eine konstante Temperatur zwischen 25 und 28° C herrschte. Er betrug annähernd 75 cm. In diesem Abstand wurde eine Beleuchtungsstärke von 800 Lux gemessen. Die Strahlungsenergie betrug im Wellenbereich zwischen 400 und 450 nm  $470 \text{ mW/cm}^2$ , zwischen 450 und 500 nm  $230 \text{ mW/cm}^2$ .

Jeweils die Hälfte der Tiere eines Wurfes wurde bestrahlt, die andere Hälfte diente zur Kontrolle. Die bestrahlten Tiere blieben vom 4. bis zum 12. Lebenstag ununterbrochen unter dem Reflektor und wurden täglich für mehrere Stunden der vollen Lichteinwirkung ausgesetzt, und zwar:

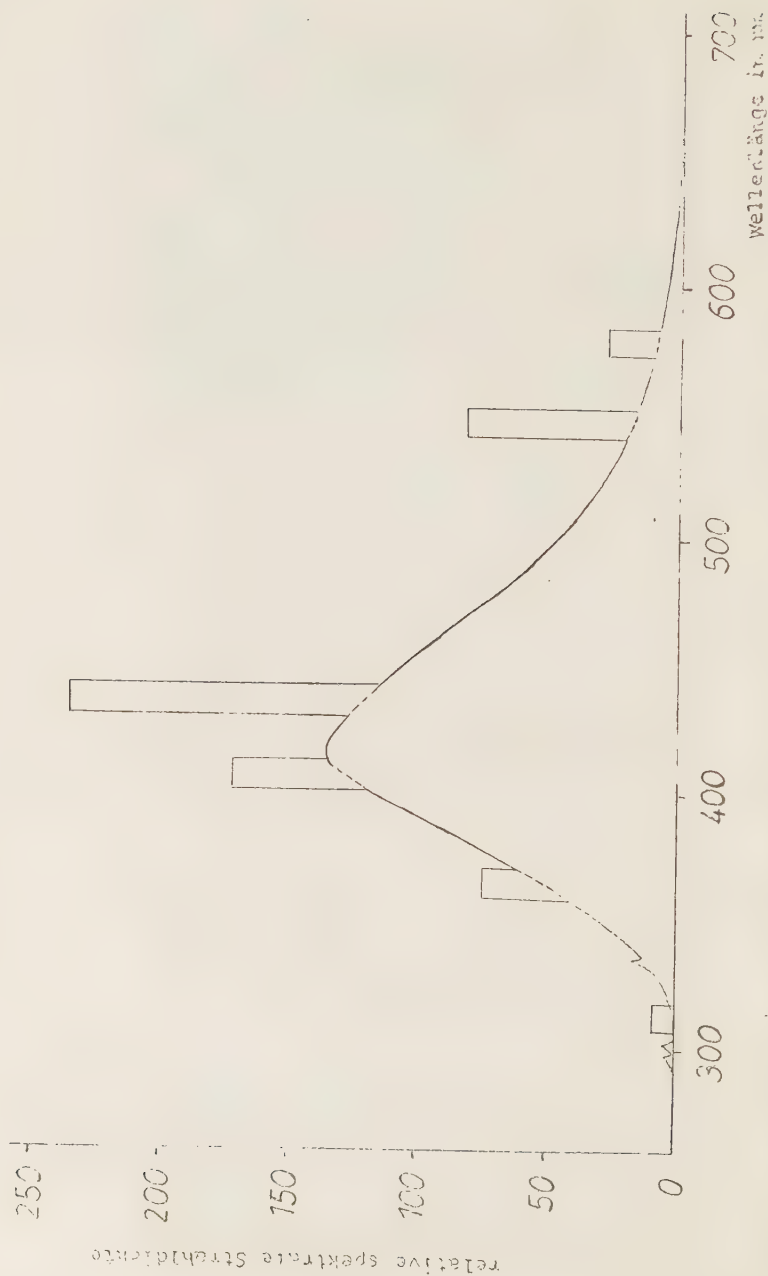


Abb. 1. Spektrale Strahlungsverteilung der Blaulichtlampe L 20w/64 (Osram)

für jeweils 6 Std vom 4. bis 7. Lebenstag  
für 8 Std am 8. Lebenstag  
für 6 Std am 9. Lebenstag  
für 8 Std am 10. Lebenstag  
für 6 Std am 11. Lebenstag  
für 10 Std am 12. Lebenstag.

Während dieser Zeit befanden sich die Jungen ohne die Muttertiere in den offenen Schalen. Nach Ablauf der direkten Bestrahlungszeit wurden die Mütter für den Rest der 24 Stunden zu den Jungen gesetzt. In dieser Zeit erhielten die jungen Ratten nur wenig Licht, da sie sich meistens unter dem Körper der Mütter aufhielten.

Die Kontrolltiere wurden täglich für die gleiche Zeitdauer von der Mutter getrennt. Sie befanden sich in demselben Gestell und somit in der gleichen Umgebungstemperatur, waren aber durch einen Pappkarton von den direkten Lichtstrahlen abgeschirmt.

Um eine Dehydratation zu vermeiden, wurden sowohl den Versuchs- als auch den Kontrolltieren während der Stunden, in denen sie von der Mutter getrennt waren, mehrmals einige Tropfen Wasser eingeflößt. In der Regel wurden 2 Würfe (A und B) gleichzeitig untersucht. Am 4. Lebenstag wurde die Mutter des Wurfes A zu den bestrahlten Jungen beider Würfe (A und B) gesetzt, während die Mutter des Wurfes B die nichtbestrahlten Kontrolltiere beider Würfe (A und B) außerhalb des Gestells, aber im gleichen Raum, beaufsichtigte. Am 5. Lebenstag kam Mutter B zu den bestrahlten Jungen unter den Reflektor, Mutter A zu den nichtbestrahlten Jungen in den Dunkelraum. Dieser tägliche Wechsel wurde bis zum 12. Lebenstag eingehalten. So nährten die Mütter alternierend an einem Tag die bestrahlten, am nächsten

Tag die unbestrahlten Ratten. Die Muttertiere erhielten standardisiertes Trockenfutter (Altromin R 15) und Leitungswasser ad libitum. Am 13. Lebenstag wurden die bestrahlten und unbestrahlten Jungen eines Wurfes zusammen mit ihrer jeweiligen Mutter in einen Käfig gesetzt, der außerhalb des Behandlungsraumes in einen Raum gestellt wurde, in dem ein normaler Tag- und Nachtrhythmus und eine Temperatur von 21°C herrschten. Die Tiere verblieben während der übrigen 2-monatigen Beobachtungsdauer in diesem Raum.

Am 4., 6., 8., 10. und 12. Lebenstag wurde bei den bestrahlten und unbestrahlten Jungen jeweils vor und nach der Trennung von der Mutter etwa 20  $\mu$ l Blut vom Schwanz entnommen und die Bilirubinkonzentration im Serum nach einer modifizierten Mikromethode von JENDRASSIK und GROF (s. SCHELLONG und WENDE (38)) bestimmt.

Vom 4. bis 32. Lebenstag wurden die Tiere alle zwei Tage gewogen und der Gewichtsansatz der Versuchstiere mit dem der Kontrolltiere verglichen.

Mehrere Würfe wurden 6 Wochen lang zusammen mit ihren Müttern dauernd in den Belichtungsregalen gehalten. An ihnen wurden vorwiegend die Fellentwicklung und die Augenveränderungen studiert.

#### IV. ERGEBNISSE

Während der direkten Lichtexposition sank die Serum-Bilirubinkonzentration bei den neugeborenen homozygoten Gunn-Ratten durchschnittlich um 1,3 bis 1,4 mg% ab, was einem Abfall von etwa 14 % entspricht. Sobald die Jungen jedoch zusammen mit den Müttern unter dem Reflektor waren, stieg das Bilirubin im Serum wieder an. Die Tiere erhielten in dieser Zeit verhältnismäßig wenig Licht, da sie sich meistens unter dem Körper der Mutter aufhielten. Abb.2

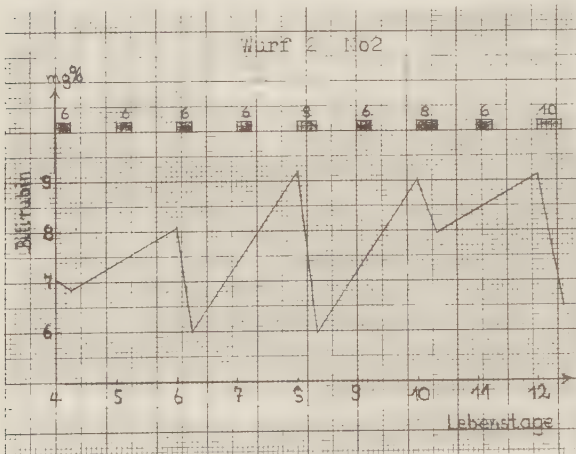


Abb.2. Bilirubinkonzentration im Serum bei einer weiblichen homozygoten Ratte während der Blaulichtbestrahlung. Blutentnahmen am 4., 6., 8., 10. und 12. Lebenstag vor und nach der direkten Strahleneinwirkung (Trennung von der Mutter). ■ = Dauer der direkten Strahleneinwirkung in Stunden.

zeigt den Kurvenverlauf einer jungen homozygoten Ratte. Bei den Kontrolltieren schwankte der Serum-Bilirubinspiegel unregelmäßig um den Ausgangswert. In Tab.1

Tabelle 1

Differenz der Serum-Bilirubinwerte in mg% bei homozygoten Gunn-Ratten vor und nach mehrstündiger Trennung von der Mutter

| Lebenstage                                                               | 4.   | 6.   | 8.   | 10.  | 12.  |
|--------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Dauer der direkten Strahleneinwirkung bzw Trennung von der Mutter in Std | 6    | 6    | 8    | 8    | 10   |
| Mittelwerte von bestrahlten Tieren                                       | -1,4 | -1,3 | -1,3 | -1,4 | -1,4 |
| Anzahl der bestrahlten Tiere                                             | 37   | 45   | 49   | 42   | 49   |
| Mittelwerte von unbestrahlten Tieren                                     | +0,3 | -0,3 | -0,6 | -0,3 | -0,5 |
| Anzahl der unbestrahlten Tiere                                           | 32   | 46   | 42   | 47   | 50   |

Die Zahl der untersuchten Tiere war an den einzelnen Tagen etwas unterschiedlich. Hämolytische Seren wurden verworfen.

sind die Differenzen der Serum-Bilirubinwerte der Versuchs- und Kontrollratten vor und nach der mehrstündigen Trennung von der Mutter aufgezeichnet. Der durch das Blaulicht hervorgerufene Serum-Bilirubinabfall konnte an jedem der Versuchstage im T-Test gesichert werden.

Interessant ist, daß die Versuchstiere, bevor sie von der Mutter getrennt wurden, also vor der vollen Lichteinwirkung, höhere Werte des Serum-Bilirubins aufwiesen, als die ständig im Dunkeln gehaltenen Tiere.

In Abb.3 sind die Schwankungen der Serum-Bilirubinspiegel aller Versuchs- und Kontrollratten dargestellt. Die höheren Serum-Bilirubinkonzentrationen der mit Licht behandelten Tiere werden zum Teil durch die stärkere Eindickung des Blutes hervorgerufen, wie aus Tab.2 zu ersehen

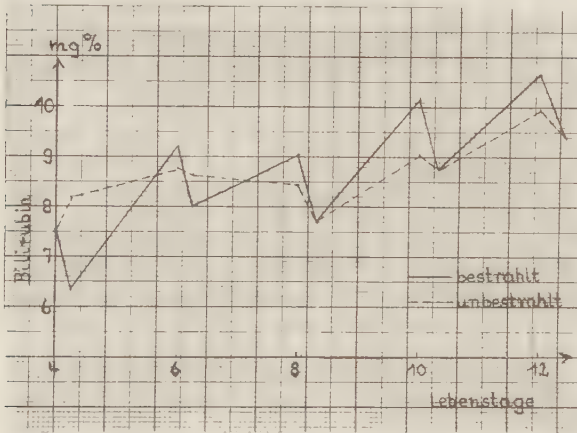


Abb.3. Mittelwerte der Serum-Bilirubinspiegel von 49 bestrahlten und 51 unbestrahlten homozygoten Gunn-Ratten

Tabelle 2

Mittelwerte des Hämatokrits vor und nach der Trennung von der Mutter

| 4.                                                              | 6.   | 8.   | 10.  | 12.  |      |      |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Lebenstag                                                       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| a) bestrahlte Ratten vor und nach der Trennung von der Mutter   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| v                                                               | n    | v    | n    | v    | n    | v    | n    | v    | n    |
| 36,3                                                            | 37,0 | 34,4 | 36,0 | 32,7 | 35,8 | 32,4 | 35,8 | 32,3 | 34,0 |
| b) unbestrahlte Ratten vor und nach der Trennung von der Mutter |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| v                                                               | n    | v    | n    | v    | n    | v    | n    | v    | n    |
| 38,1                                                            | 38,2 | 31,3 | 33,6 | 30,5 | 34,2 | 31,4 | 34,9 | 31,4 | 33,4 |

ist. Abb.4 gibt die Gewichtszunahme eines homozygoten Wurfes wieder. Von den 10 Tieren wurden 5 (2♂,3♀) bestrahlt, die übrigen 5 (1♂,4♀) dienten als Kontrolle. Die Wachstumsretardierung ist auffällig. In Abb.5 sind die Mittelwerte der Gewichtszunahme eines gemischten Wurfes graphisch dargestellt. Von den insgesamt 13 Jungen wurden 3 homozygote und 4 heterozygote Tiere dem Licht ausgesetzt, 2 homozygote und 4 heterozygote Ratten blieben ständig im Dunkeln.

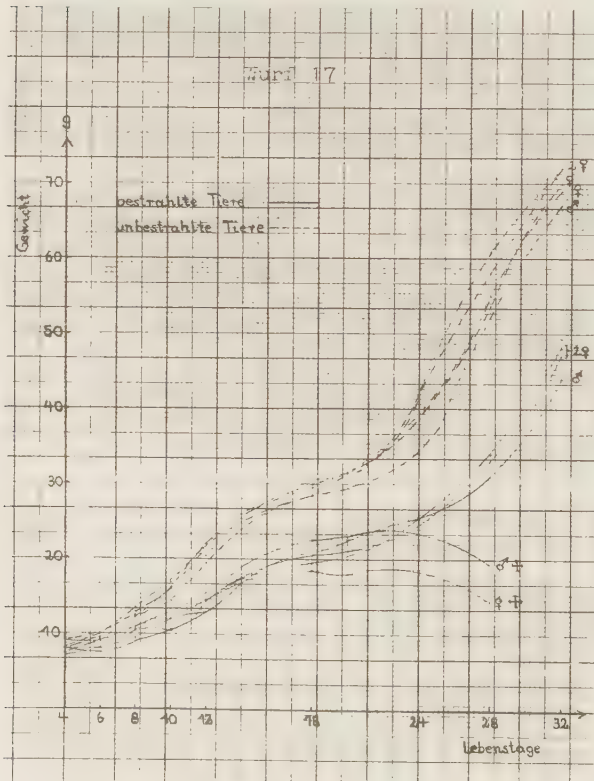


Abb.4. Gewichtszunahme bei 10 homozygoten Tieren eines Wurfes. ♂ = männlich, ♀ = weiblich

Auch hier ist zu erkennen, daß die bestrahlten Tiere deutlich langsamer an Gewicht zunehmen. Allgemein gedeihen heterozygote Gunn-Ratten besser als homozygote Tiere. Die beiden Abbildungen (Abb.4 und Abb.5) zeigen auch, daß nach der Bestrahlungsperiode kein Aufholwachstum einsetzt. Diese Bei-

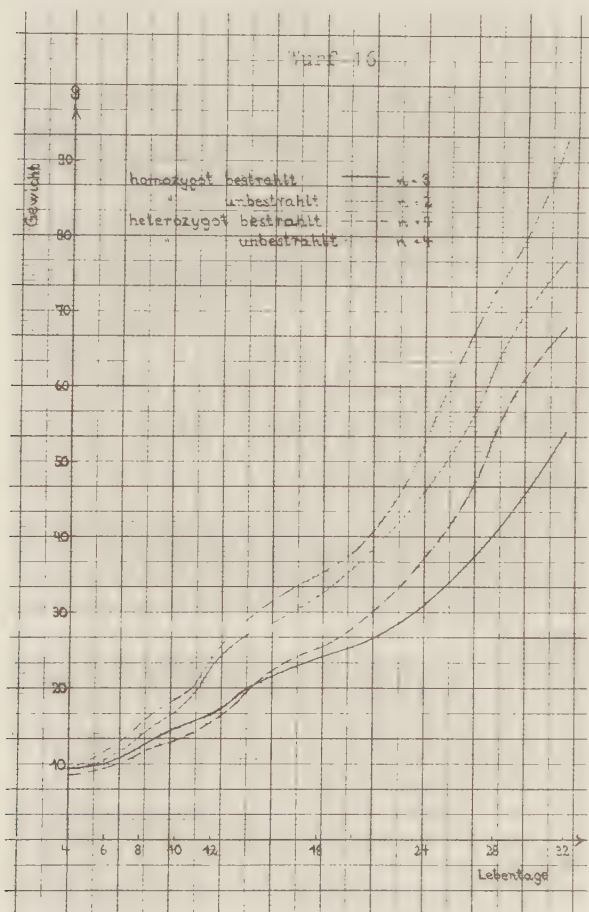


Abb.5. Gewichtszunahme (Mittelwerte) bei homo- und heterozygoten Tieren eines Wurfs

spiele spiegeln die Ergebnisse der gesamten Untersuchungsreihe wider. Beim Vergleich der Körpergewichte am 12. Lebenstag besteht zwischen den 49 bestrahlten und 51 unbestrahlten homozygoten Gunn-Ratten eine signifikante Differenz von  $p < 0,0005$ , zwischen den 14 bestrahlten und 12 unbestrahlten heterozygoten Tieren eine gesicherte Differenz von  $p < 0,002$  (Tab.3). Durch die Blau-

Tabelle 3

Körpergewicht am 12. Lebenstag von bestrahlten und unbestrahlten Tieren

|                                     | homozygote Tiere                         |                  | heterozygote Tiere                      |                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|------------------|
|                                     | be-<br>strahlt                           | unbe-<br>strahlt | be-<br>strahlt                          | unbe-<br>strahlt |
| Zahl der Tiere                      | 49                                       | 51               | 14                                      | 12               |
| Körpergewicht in g am 12. Lebenstag | 15,2<br>± 2,56<br>t = 4,80<br>p < 0,0005 | 18,0<br>± 3,28   | 16,3<br>± 3,31<br>t = 3,51<br>p < 0,002 | 20,8<br>± 3,40   |

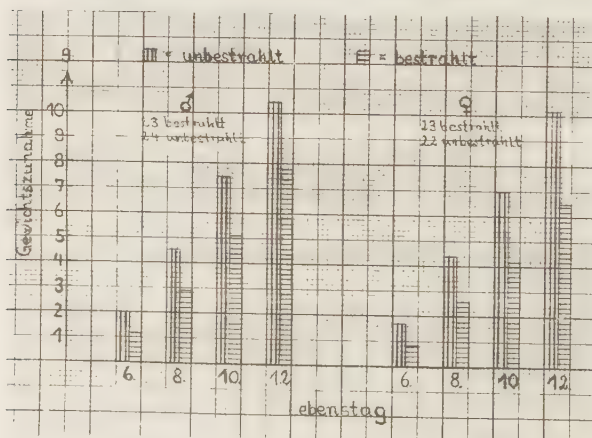


Abb.6. Gewichtszunahme der bestrahlten und unbestrahlten homozygoten Gunn-Ratten. Ausgangswert am 4. Lebenstag = 0 gesetzt. ♂ = männlich, ♀ = weiblich

lichtbestrahlung wird das Wachstum männlicher und weiblicher homozygoter Gunn-Ratten in gleicher Weise gehemmt. In Abb.6 ist die Gewichtszunahme der bestrahlten und unbestrahlten Tiere getrennt nach dem Geschlecht aufgezeichnet. Allerdings scheinen die weiblichen bestrahlten Tiere etwas mehr im Wachstum zurückzubleiben als die männlichen (Tab.4). Wahrscheinlich hängt

Tabelle 4

Vergleich der Körpergewichte männlicher und weiblicher homozygoter Gunn-Ratten

|                    |                                                  | männliche Tiere      |                                                   | weibliche Tiere      |                  |
|--------------------|--------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|----------------------|------------------|
|                    |                                                  | be-<br>strahlt       | unbe-<br>strahlt                                  | be-<br>strahlt       | unbe-<br>strahlt |
| a) 4. Lebenstag    |                                                  |                      |                                                   |                      |                  |
| Zahl der Tiere     | 24                                               | 23                   | 22                                                | 23                   |                  |
| Körpergewicht in g | 8,71<br>$\pm 1,35$                               | 8,29<br>$\pm 1,70$   | 7,70<br>$\pm 1,34$                                | 7,76<br>$\pm 1,57$   |                  |
| b) 12. Lebenstag   |                                                  |                      |                                                   |                      |                  |
| Zahl der Tiere     | 24                                               | 23                   | 22                                                | 23                   |                  |
| Körpergewicht in g | 16,40<br>$\pm 2,31$<br>$t = 2,93$<br>$p < 0,005$ | 18,70<br>$\pm 3,01$  | 14,25<br>$\pm 2,21$<br>$t = 4,41$<br>$p < 0,0002$ | 17,96<br>$\pm 3,28$  |                  |
| c) 20. Lebenstag   |                                                  |                      |                                                   |                      |                  |
| Zahl der Tiere     | 24                                               | 23                   | 22                                                | 23                   |                  |
| Körpergewicht in g | 24,19<br>$\pm 4,97$<br>$t = 2,09$<br>$p < 0,05$  | 27,85<br>$\pm 6,91$  | 20,93<br>$\pm 4,54$<br>$t = 3,38$<br>$p < 0,002$  | 25,87<br>$\pm 5,20$  |                  |
| d) 28. Lebenstag   |                                                  |                      |                                                   |                      |                  |
| Zahl der Tiere     | 22                                               | 21                   | 22                                                | 23                   |                  |
| Körpergewicht in g | 42,52<br>$\pm 17,45$<br>$t = 0,9$<br>$p < 0,5$   | 47,48<br>$\pm 13,70$ | 35,50<br>$\pm 12,10$<br>$t = 2,54$<br>$p < 0,02$  | 45,09<br>$\pm 13,11$ |                  |

die Wachstumsretardierung bis zu einem gewissen Grade von der Dauer der Lichteinwirkung ab, denn sie wurde nur dann beobachtet, wenn die Tiere ununterbrochen vom 4. bis 12. Lebenstag unter dem Reflektor blieben. Wurden die Jungen täglich nur 6 bis 10 Stunden der direkten Lichtbestrahlung ausgesetzt, und verbrachten die restliche Zeit zusammen mit der Mutter im Dunkeln, ergab sich kein signifikanter Gewichtsunterschied.

Die Versuchs- und Kontrolltiere wurden über mehrere Wochen beobachtet. Dabei fiel auf, daß die bestrahlten homozygoten Gunn-Ratten eine deutlich erhöhte Sterblichkeit aufweisen. Tab.5 gibt eine Übersicht der Überlebensrate von bestrahlten und unbestrahlten homo- und heterozygoten Tieren.

Tabelle 5  
Mortalität der bestrahlten und unbestrahlten Tiere

| Anzahl der überlebenden Tiere am:   |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
|-------------------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 4.                                  | 6. | 8. | 10. | 12. | 16. | 20. | 24. | 28. | 32. | 38. | 58. |      |
| Lebenstag                           |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
| a) bestrahlte homozygote Ratten     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
| 54                                  | 54 | 54 | 52  | 49  | 48  | 47  | 47  | 45  | 42  | 41  | 40  | =74% |
| b) unbestrahlte homozygote Ratten   |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
| 51                                  | 51 | 51 | 51  | 51  | 50  | 50  | 48  | 48  | 48  | 48  | 48  | =94% |
| c) bestrahlte heterozygote Ratten   |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
| 15                                  | 14 | 14 | 14  | 14  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | =87% |
| d) unbestrahlte heterozygote Ratten |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
| 13                                  | 13 | 13 | 12  | 12  | 12  | 12  | 12  | 12  | 12  | 12  | 12  | =92% |

Es soll noch erwähnt werden, daß sich bei den bestrahlten Jungen das Fell verzögert entwickelte. Während am 12. Lebenstag die unbestrahlten Ratten schon ein dichtes Fell erkennen ließen, waren die dem Licht ausgesetzten Tiere noch nackt oder erst spärlich behaart. Ferner wurde durch eine mehrwöchige Lichteinwirkung das Fell weiß gebleicht. Bestrahlte und unbestrahlte Ratten eines Wurfs waren durch den Farbunterschied leicht auseinanderzuhalten. Während der Bestrahlung setzten die jungen Ratten öfters dünne, grünlich verfärbte Stühle ab.

Gelegentlich traten bei den bestrahlten Jungen entzündliche Veränderungen im Bereich der Konjunktiven und der Augenlider auf. Histologische Untersuchungen<sup>x</sup> der Retina von Tieren, die 6 Wochen lang unter Blaulicht gehalten wurden, ergaben eine erhebliche Abflachung der äußeren photorezeptiven Schichten mit numerischer Zellatrophie. Bei den Kontrolltieren betrug die Dicke der äußeren retikulären Schicht, der äußeren Körnerschicht und der Stäbchen- und Zapfenschicht zusammen beinahe 100 $\mu$ , bei den bestrahlten Tieren dagegen nur noch ca 40 $\mu$ . Nach dem üblichen Bestrahlungszyklus am 12. Lebenstag konnten lichtmikroskopisch noch keine Veränderungen nachgewiesen werden.

x Die histologischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. Dämmrich, Institut für Veterinärpathologie der Freien Universität Berlin, durchgeführt.

## V. DISKUSSION

Wir haben den Einfluß der Bestrahlung mit blauem Licht auf neugeborene Gunn-Ratten untersucht.

Dabei ist es gelungen, bei homozygoten Ratten die Bilirubinkonzentration im Serum nach 6 bis 10-stündiger direkter Bestrahlung im Durchschnitt um 1,4 mg% zu senken, was einem Abfall von beinahe 14 % entspricht. Trotz zunehmender Bestrahlungsdauer (6 Std am 4. und 6. Tag, 8 Std am 8. und 10. Tag, 10 Std am 12. Tag) wurde am 12. Tag kein größerer Effekt erzielt als am 4. Tag. Möglicherweise ist dafür das am Ende der Bestralungsperiode stärker werdende Fell verantwortlich. BROUGHTON und Mitarbeiter (7) konnten bei ausgewachsenen, rasierten Gunn-Ratten nach 48 Std langer ununterbrochener Lichteinwirkung ein Absinken des Serum-Bilirubins um 36 % verzeichnen. Auffallend war, daß bei unserer Versuchsanordnung der Serum-Bilirubinspiegel der bestrahlten Jungen, nachdem die Rattenmütter wieder zu ihnen unter das Licht gesetzt waren, bis zum nächsten Tag auf höhere Werte anstieg als der der Kontrolltiere. Gleichzeitig wurde bei den bestrahlten Tieren ein etwas höherer Hämatokrit beobachtet als bei den unbestrahlten, sodaß bei ersten eine leichte Hämokonzentration diskutiert werden muß. Ursächlich kämen ein vermehrter Wasserverlust im Bestrahlungsregal oder eine geringere Flüssigkeitsaufnahme in Betracht.

Besondere Beachtung verdienen der beobachtete Wachstumsrückstand und die hohe Sterblichkeit der bestrahlten Tiere. Die kontinuierlich mit Licht behandelten Ratten hatten nach einem Monat noch nicht das Körpergewicht der Kontrolltiere erreicht. Bis zu zwei Monaten wiesen sie eine erhöhte Letalität auf. Dabei schienen weibliche Tiere etwas stärker betroffen als männliche.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die sich mit dem günstigen Einfluß des Lichts auf Wachstum und Entwicklung von Tieren befassen, aber nur wenige können angeführt werden, die sich mit den hemmenden Einwirkungen des Lichts auseinandersetzen. SCHOLZ und LIPS (40) prüften die Lichteinwirkung an Schweinen und konnten bei den dunkel aufgestellten Tieren eine bessere Futterverwertung registrieren als bei in hellem Milieu gehaltenen Tieren. BRÜCKNER und Mitarbeiter (6), MORRIS (32) sowie TAMIMIE und Mitarbeiter (43-45) berichteten über gleichartige Beobachtungen an Kücken. BRÜCKNER und Mitarbeiter (6) teilten 318 New-Hampshire-Kücken in drei Gruppen ein. Die 1. Gruppe wurde nur dem normalen Tageslicht ausgesetzt, die 2. und 3. Gruppe erhielten nach dem Dunkelwerden noch zusätzlich zwei bzw vier Stunden lang eine künstliche Belichtung. Dabei ergab sich, daß eine mehrwöchige zusätzliche Belichtung keinen günstigen Einfluß auf die Entwicklung hat. Die Tiere der 2. und besonders die der 3. Gruppe benötigten zum Erzielen gleicher Gewichtszunahme mehr Futter. Außerdem zeigten sie eine geringere Vitalität und eine grössere Sterblichkeitsrate. MORRIS (32) stellte fest, daß mit abnehmender Lichtintensi-

tät von 1200 auf 1 Lux, das Wachstum der Kücken sich leicht aber stetig verbessert. TAMMIE und Mitarbeiter (43-45) untersuchten den Einfluß des Lichts auf die Embryonalentwicklung von Weißen-Leghorn-Eiern, die entweder im Dunkeln ausgebrütet oder bis zum 21. Tag ununterbrochen bzw intermittierend mit 1-Sekunden-Lichtblitzen bestrahlt wurden. Die Lichtbehandlung führte besonders in der 2. Gruppe zu einem hohen Prozentsatz an toten Embryonen, zu einer Verzögerung der Schlupfzeit, zu niedrigeren Gewichten beim Schlüpfen und zu zahlreichen Mißbildungen an Füßen, Beinen, Augen und Oberkiefern. Die im Dunkeln ausgebrüteten Kücken der Gruppe 1 wiesen keine Mißbildungen auf. Noch im Alter von vier Wochen hatten die Kücken der lichtbehandelten Gruppen ein niedrigeres Körpergewicht als die der 1. Gruppe. PERLMUTTER (37) fand, daß Licht der Cool-White-Lampen Eier und Embryonen von Forellen abtötet. Zierfische pflanzen sich bei Bestrahlung mit Day-Light-White-Lampen nicht mehr fort (OTT (36)). JONES und HOLLAENDER (25) bestrahlten Nematodensier mit blauem Licht (350-490 nm) und beobachteten Entwicklungsverzögerungen und bei starker Intensität Absterben der Embryonen. Auch Samenzellen von Ochsen verlieren bei der Bestrahlung mit weißen Leuchtstofflampen ihre Motilität und gehen schließlich zugrunde. Die Untersucher NORMAN und GOLDBERG (33) nehmen an, daß der Lichteffect auf einem Oxydationsvorgang beruht, da die Samenzellen ihre Atmung einstellen.

Als Ursache der beobachteten Wachstums-  
hemmung und der hohen Sterblichkeit bei

den bestrahlten homozygoten Gunn-Ratten sollen drei Möglichkeiten erörtert werden:

- 1.) Die bei der Photooxydation des Bilirubins entstehenden Zerfallsprodukte könnten toxisch sein oder das Albuminbindungsvermögen des Bilirubins beeinträchtigen (FRANKLIN (15), BLONDHEIM und Mitarbeiter (4-5), ODELL und Mitarbeiter (34)). Dagegen spricht, daß junge homozygote Gunn-Ratten durch die Bestrahlung in ihrem Wachstum nicht stärker beeinträchtigt waren als gleichaltrige heterozygote Tiere.
- 2.) Durch die Lichteinwirkung könnten Störungen in den übergeordneten vegetativen Steuerungszentren des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems auftreten, und zum Wachstumsrückstand führen. Die Lichtimpulse gelangen entweder über das Auge (energetischer Anteil der Sehbahn nach Hollwich) oder direkt durch die Schädelkalotte zur Hypothalamusregion und zur Hypophyse. Unphysiologische Strahlenreize, die auf das zentrale Höhlengrau treffen, beeinflussen die von der Hypophyse gesteuerten Hormon- und Stoffwechselfunktionen. ROWAN sowie BENOIT (Übersicht bei HOLLWICH (20)) beobachteten bei Vögeln die Beziehung zwischen Licht und Keimdrüsenreifung. Lichtimpulse wirken sich auch auf den Kohlehydrat- und Wasserhaushalt aus. Dies konnte sowohl tierexperimentell als auch am Menschen nachgewiesen werden (Übersicht bei HOLLWICH (21)). 1967 machten GARGUES und BAISSET (17) eine interessante Beobachtung über den Einfluß des Lichts auf die Trinklust von erwachsenen Wistar-Ratten. Tiere, die

über längere Zeit im Dunkeln gehalten wurden, tranken täglich circa 12 % mehr Wasser als in einer nachfolgenden Beleuchtungsperiode. Wurden die Ratten alternierend für 24 Stunden im Licht und in der Dunkelheit gehalten, so verminderte sich die täglich aufgenommene Wassermenge während des Aufenthaltes im Hellen um durchschnittlich 37 %. Nach diesen Ergebnissen könnte die von uns beobachtete Wachstumsretardierung der jungen Ratten durch eine mangelnde Ernährung bedingt sein:

- a) infolge verminderter Flüssigkeitsaufnahme der Rattenmütter unter dem Licht und eingeschränkter Laktation, und
- b) infolge verminderter Trinklust der Jungen.

FISKE und Mitarbeiter (14), WURTMAN und Mitarbeiter (46-47) sowie CHEIFETZ und Mitarbeiter (9) beschäftigten sich mit der Auswirkung unphysiologischer Lichtreize auf den Hormonhaushalt speziell bei Ratten. FISKE und LEEMAN (14) bestrahlten 22-Tage alte, weibliche Sprague-Dawley-Ratten über eine Dauer von 9 bis 10 Wochen ununterbrochen mit einer Lichtintensität von 70 footcandles. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die intermittierend 12 Stunden im Licht und 12 Stunden in der Dunkelheit gehalten wurde, wogen die Ovarien und die Nebennieren der ununterbrochen bestrahlten Tiere bedeutend weniger. Sie erreichten auch nur ein niedrigeres Körpergewicht. In den Ovarien fehlten die Corpora lutea, die

Follikel hingegen waren sehr gut entwickelt. Die Bestimmung der Plasmakonzentration der Nebennierenrindenhormone erbrachte am Vormittag in beiden Gruppen ungefähr gleiche Werte. Während bei den Kontrolltieren am Nachmittag ein dreifacher Anstieg des Glucocorticoid-Spiegels zu verzeichnen war, stieg die Konzentration bei den lichtbehandelten Ratten nachmittags kaum über den am Morgen gemessenen Wert. CHEIFETZ und Mitarbeiter (9) fanden ebenfalls, daß der circadiane Rhythmus der Nebennierenrinden-Sekretion durch eine ununterbrochene Bestrahlung aufgehoben wird. Sie behandelten erwachsene, weibliche Ratten desselben Stammes in der ~~in der~~ gleichen Art wie FISKE und Mitarbeiter (14). Außerdem untersuchten sie den Einfluß der durchgehenden Bestrahlung mit Cool-White-Leuchtröhren auf den täglichen Rhythmus der ACTH-Sekretion (adrenocorticotropes Hormon) aus der Hypophyse. Um den zwischen der Hypophyse und der Nebenniere bestehenden Rückkopplungskreis zu unterbrechen, wurden die Tiere beiderseits adrenalectomiert. Dabei scheint der circadiane Rhythmus sogar über den Feedback-Mechanismus zu dominieren, denn die intermittierende Bestrahlung führte nach bilateraler Exstirpation der Nebennieren nur zu einer zeitlichen Verschiebung der maximalen ACTH-Ausschüttung. Bei den Tieren aber, die ständig dem Licht ausgesetzt waren, war überhaupt kein Peak zu erkennen. Sowohl die ACTH-Synthese als auch die ACTH-Sekretion waren vermindert, ob-

wohl die Hypophysen ein größeres Gewicht hatten. Die Serotonin-, Melatonin- und Norepinephrin-Freisetzung aus der Epiphyse zeigen ebenfalls lichtabhängige Variationen. Das lichtempfindliche Melatonin wird in der Zirbeldrüse durch HIOMT (Hydroxy-indol-O-methyl-Transferase) aus Serotonin gebildet. WURTMAN und Mitarbeiter (46-47) erkannten, daß Melatonin eine hemmende Wirkung auf das Ovarienwachstum ausübt. Sie fanden bei Ratten, die über längere Zeit in Dunkelheit gehalten wurden, eine drei- bis zehnmal größere Enzymaktivität als bei Tieren, die einer ständigen Lichtbehandlung unterzogen worden waren.

- 3.) Es wäre eine direkte Beeinflussung des Zellstoffwechsels durch die Blaulicht-behandlung möglich. Während die ionisierenden und die kurzwelligen UV-Strahlen (Ultraviolett) schädigende Wirkungen auf den Organismus ausüben, wird dem sichtbaren Licht und dem langwelligen UV-Licht kaum eine biologische und pathogenetische Bedeutung zugesprochen. Immerhin haben jedoch außer dem Hämoglobin und seinen Abbauprodukten auch die eisenhaltigen Atmungsfermente, die flavinhaltigen Enzyme und die Chinone ihre Absorptionsbanden im Wellenbereich des sichtbaren Lichts. Da der Ablauf der Atmungskette mit der oxydativen Phosphorylierung aufs Engste verknüpft ist, könnten durch die Blaulicht-Bestrahlung biologische Oxydationen und die Synthese organischer Phosphorsäureverbindungen, hauptsächlich die Bildung von ATP (Adenosintriphosphat), gestört sein. Die Wirkung des

blauen Lichts auf den Zellstoffwechsel wurde vor allem von Pflanzenphysiologen studiert. Von Interesse sind hier vorwiegend solche Stoffwechselvorgänge, die unabhängig von der chlorophyllgesteuerten Photosynthese durch Licht beeinflusst werden. Sie werden als Photomorphogenese bezeichnet. MOHR (31) weist darauf hin, daß die 'high energy reactions' der Photomorphogenese, die gewisse Enzymsysteme aktivieren, nur unter intensiver blauer Bestrahlung ablaufen. KLEIN und EDSALL (26) beleuchteten Zellkulturen tierischer und pflanzlicher Herkunft gleichzeitig mit langwelligen UV- und grünen Strahlen. Es wurden sowohl das Wachstum der He-La-Zellen als auch das der Ginkgo-Pollen unterdrückt. Zwischen den beiden Anteilen des Spektrums besteht keine synergistische Beeinflussung. Im Vergleich zum grünen Licht zeigen die langwelligen UV-Strahlen einen stärker hemmenden Effekt. Ihre zerstörerische Wirkung tritt auch zeitlich gesehen früher auf. Während die durch grünes Licht hervorgerufene Wachstumsretardierung durch rote Strahlen aufgehoben werden kann, werden die mit langwelligen UV-Strahlen belichteten Kulturen irreversibel gehemmt. KLEIN und EDSALL (26) vermuten, daß der Photoreceptor ein Bestandteil des Protoplasmas ist, der gleichartig in Zellen verschiedenster Herkunft vorhanden ist. Zur Unterdrückung des Wachstums werden erheblich größere Lichtenergien benötigt als zur Aktivierung der zur Photomorphogenese gehörigen Enzyme. KOWALLIK (27) sowie EPEL und

KRAUSS (12) untersuchten unabhängig voneinander den hemmenden Effekt von blauem Licht auf die Vermehrung einzelliger, farbloser Prototheca-Algen. Sie stellten mit Zunahme der Lichtintensität einen linearen Abfall der Wachstumsrate fest. Der wirksame Anteil des Spektrums liegt hierbei im langwelligen UV- und im sichtbaren blauen Wellenlängenbereich, mit einem Peak bei 420 nm. Die Autoren schließen daraus auf eine Inaktivierung der Cytochrome. Die Atmung ist gestört und die Zellteilungsaktivität vermindert. MATILE (30) deutete seine an Hefen aufgefundenen Lichteffekte ebenfalls als Wirkungen auf den Elektronentransport über die Atmungskette und auf die oxydative Phosphorylierung. Er konnte bei Hefezellen in Glukosekulturen nach einer Belichtungszeit von nur zwei Stunden eine vollständige Blockierung der Sauerstoffaufnahme registrieren. Es ist denkbar, daß die Wachstumsretardierung bestrahlter junger Ratten und die hohe Letalität bestrahlter homozygoter Gunn-Ratten in unseren Versuchen durch eine unmittelbare Beeinflussung des Zellstoffwechsels hervorgerufen worden sind.

Die dem Licht ausgesetzten Tiere zeigten eine verzögerte Entwicklung des Fells. Nach mehrwöchiger Belichtung war ihr Fell weiß gebleicht. Diese Beobachtungen könnten mit der Ausbildung eines Sommerfells bei Bestrahlung und eines Winterfells bei Dunkelheit gedeutet werden.

Bei den bestrahlten Jungen traten häufi-

ger Durchfälle und gelegentlich Konjunktividen und Blepharitiden auf. BROUGHTON und Mitarbeiter (7) betonten ausdrücklich, daß ihre bestrahlten Tiere weder im Allgemeinbefinden betroffen waren, noch an Gewicht verloren, noch eine Beeinträchtigung des Sehvermögens erlitten hatten. Histologische Untersuchungen der Retina ergaben bei unseren Tieren eine erhebliche Abflachung der äußeren photorezeptiven Schichten mit numerischer Zellatrophie, wenn sie 6 Wochen lang bestrahlt wurden. Diese Befunde stimmen mit den von KUWABARA und GORN (28) mitgeteilten, elektronenmikroskopischen Untersuchungen an der Retina bestrahlter Albino-Ratten überein. Die Autoren konnten schon nach einer einstündigen Bestrahlung mit Glühlampen mit einer Beleuchtungsstärke von 750 footcandles reversible Veränderungen an der äußersten photorezeptiven Schicht erkennen. Bei einer Lichtexposition von mehr als einer Woche, war die Retina irreversibel geschädigt.

Nachdem die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Tierversuche im Wesentlichen abgeschlossen waren, wurde uns ein Bericht über Bestrahlungsversuche an jungen homo- und heterozygoten Gunn-Ratten von JOHNSON und Mitarbeitern (22) bekannt. Diese Tiere wurden vom 3. bis 15. Lebenstag täglich für 2-6 Stunden mit blauem Licht bestrahlt. Die Autoren beobachteten keine Beeinträchtigung des Wachstums bei den bestrahlten Ratten. Allerdings erhielten die Jungen vor der Trennung von den Müttern subcutane Injektionen von isotonischen Glukose- oder Bicarbonatlösungen. Außerdem befanden sich die Rattenmütter nie mit unter dem Licht.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Homo- und heterozygote junge Gunn-Ratten wurden vom 4. bis 12. Lebenstag mit blauem Licht bestrahlt. Während der direkten Strahleneinwirkung von 6-10 Stunden Dauer pro Tag sank die Bilirubinkonzentration im Serum um durchschnittlich 1,4 mg%, was einem Abfall von etwa 14 % des Ausgangswertes entspricht. Für den Rest der 24 Stunden wurden die Rattenmütter zu den Jungen unter das Licht gesetzt. In dieser Zeit stieg der Serum-Bilirubinspiegel wieder an und erreichte etwas höhere Werte als bei den ständig im Dunkeln gehaltenen Kontrolltieren. Die Rattenmütter wechselten alle 24 Stunden ihren Platz, d.h. an einem Tag nährten sie die bestrahlten Versuchstiere, am anderen Tag die unbestrahlten Kontrolltiere. Dieser tägliche Wechsel wurde bis zum 12. Lebenstag eingehalten. Im Vergleich zu den unbestrahlten Ratten, nahmen die dem Licht ausgesetzten jungen Tiere deutlich weniger an Gewicht zu und zeigten eine verzögerte Entwicklung des Fells. Außerdem wiesen sie eine erhöhte Sterblichkeit auf. Der Wachstumsrückstand war bei den homozygoten Gunn-Ratten gleich stark ausgeprägt wie bei den Heterozygoten. Bei den bestrahlten Jungen traten häufiger Durchfälle und gelegentlich Entzündungen im Bereich der Konjunktiven und der Auglider auf. Eine mehrwöchige Bestrahlung führte zu einer erheblichen Abflachung der äußeren photorezeptiven Schichten der Retina.

3 mögliche Ursachen der beobachteten Entwicklungshemmung werden diskutiert:

- 1.) die Entstehung von toxischen Zerfallsprodukten oder die Beeinträchtigung des Albuminbindungsvermögen durch die Photooxydation des Bilirubins,
- 2.) die Beeinflussung von Stoffwechsel- und Hormonfunktionen infolge einer Lichteinwirkung auf vegetative Steuerungszentren im Zwischenhirn. Hierdurch könnte u.a. eine Beeinträchtigung der Laktation bei den Rattenmüttern und eine verminderte Trinklust der Jungen zustande kommen.
- 3.) eine direkte Störung des Zellstoffwechsels, wahrscheinlich im Bereich der Atmungskette und der oxydativen Phosphorylierung, durch kurzwellige Strahlen des sichtbaren Lichts oder die langwellige UV-Strahlung.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 BALLABRIGA, A. u. GALLART-CATALA, A.:  
Blue light for jaundice in infants.  
Lancet 1: 751, 1968.
- 2 BEREZIN, A.: Acao "in vitro" das vitaminas hidrossolúveis e da luz fluorescente sobre os níveis de bilirrubina. Resultados do tratamento da hiperbilirrubinemia do recém-nascido pelo ácido tiocaprílico, superiluminacao, vitamina C, complexo B e vitamina C mais complexo B.  
Matern. Infanc. 19: 169-204, 1960.
- 3 BEREZIN, A. u. CAPOZZI, A.: Estudo comparativo dos resultados do tratamento da hiperbilirrubinemia do recém-nascido com a luz fluorescente em relacao com um grupo controle sem tratamento.  
Matern. Infanc. 22: 529-538, 1963.
- 4 BLONDHEIM, S. H. u. KAUFMANN, N. A.:  
The effect of light on the direct diazo reaction of unconjugated bilirubin.  
J. Lab. Clin. Med. 65: 659-664, 1965.
- 5 BLONDHEIM, S. H., LATHEOP, D. u. ZABRISKIE, J.: Effect of light on the absorption spectrum of jaundiced serum.  
J. Lab. Clin. Med. 60: 31-39, 1962.
- 6 BRÜCKNER, G. D., INSKO, W. M., HENRY, A. H. u. WACHS, E. F.: Zitiert von HOLLWICH, F. in: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des "energetischen Anteiles der Sehbahn" zu der Regeneration des Blutes.  
Münch. med. Wschr. 7: 212-214, 1953.
- 7 BROUGHTON, P. M. G., ROSSITER, E. J. R., WARREN, C. B. M., GOULIS, G. u. LORD, P. S.: Effect of blue light on hyperbilirubinaemia.  
Arch. Dis. Childh. 40: 666-672, 1965.
- 8 CARBONE, J. V. u. GRODSKY, G. M.: Constitutional nonhemolytic hyperbilirubinemia in the rat: Defect of bilirubin conjugation (22979).  
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 94: 461-465, 1957.

- 9 CHEIFETZ, P., GAFFUD, Norma u. DINGMAN, J. F.: Effects of bilateral adrenalectomy and continuous light on the circadian rhythm of corticotropin in female rats.  
Endocrinology 82: 1117-1124, 1968.
- 10 CREMER, R. C., PERRYMAN, P. W. u. RICHARDS, D. H.: Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants.  
Lancet 1: 1094-1097, 1958.
- 11 DIAMOND, I. u. SCHMID, R.: Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. Experimental support for treatment by exposure to visible light.  
Arch. Neurol. 18: 699-702, 1968.
- 12 EPEL, B. u. KRAUSS, R. W.: The inhibitory effect of light on growth of *Prototheca zopfii* Kruger.  
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 120: 73-83, 1966.
- 13 FERREIRA, H. C., CARDIM, W. H. u. MEL-LONE, O.: Phototherapie. Eine neue Behandlungsweise der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen.  
J. Pediat. (Rio): 347-391, Sept. 1960.
- 14 FISKE, Virginia M. u. LEEMAN, Susan E.: Observations on adrenal rhythmicity and associated phenomena in the rat: Effect of light on adrenocortical function; maturation of the hypothalamic neurosecretory system in relation to adrenal secretion.  
N. Y. Acad. Sci. 117: 231-243, 1964.
- 15 FRANKLIN, A. W.: Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants.  
Lancet 1: 1227, 1958.
- 16 FRIEDERISZICK, F. K. u. SEITZ, B.: Lichttherapie beim Neugeborenen-ikterus.  
Fortschr. Med. 88: 327-330, 1970.
- 17 GARRIGUES, M. u. BAISSET, A.: Effets de l'éclairement sur la consommation d'eau chez le rat.  
Séance: 936-939, 1967.
- 18 GUINTA, F. u. RATH, J.: Effect of environmental illumination in prevention of hyperbilirubinaemia of prematurity.  
Pediatrics 44: 162-167, 1969.

- 19 GUNN, C. H.: Hereditary acholuric jaundice in new mutant strain of rats. J. Hered. 29: 137-140, 1938.
- 20 HOLLWICH, F.: Über die Bedeutung des Lichtes für die Lebensvorgänge. Med. Mschr. 9: 686-691, 1950.
- 21 HOLLWICH, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des "energetischen Anteiles der Sehbahn" zu der Regeneration des Blutes. Münch. med. Wschr. 7: 212-214, 1953.
- 22 JOHNSON, Lois u. SCHUTTA, H. S.: Quantitative assessment of the effects of light treatment in infant Gunn rats. Symposium on Bilirubin Metabolism in the Newborn, Chicago, 1969.
- 23 JOHNSON, Lois, SARMIENTO, Felicitas, BLANC, W. A. u. DAY, R.: Kernicterus in rats with an inherited deficiency of glucuronyl transferase. Amer. J. Dis. Child. 97: 591-608, 1959.
- 24 JOHNSON, Lois, GARCIA, Maria L., FIGUEROA, Esperanza u. SARMIENTO, Felicitas: Kernicterus in rats lacking glucuronyl transferase. Amer. J. Dis. Child. 101: 322-349, 1961.
- 25 JONES, Myrna u. HOLLAENDER, A.: The effect of long ultraviolet and near visible radiation on the eggs of the nematodes, enterobius vermicularis and ascaris lumbricoides. J. Parasit. 28 Suppl.: 17-18, 1942.
- 26 KLEIN, R. M. u. EDSALL, P. C.: Interference by near ultraviolet and green light with growth of animal and plant cell cultures. Photochem. and Photobiol. 6: 841-850, 1967.
- 27 KOWALLIK, W.: Wachstumshemmung von Prototheca im Licht. Flora, Abt. A. 156: 231-235, 1965.
- 28 KUWABARA, T. u. GORN, R. A.: Retinal damage by visible light. Arch. Ophthal. 79: 69-78, 1968.
- 29 LUCEY, J., FERREIRO, M. u. HEWITT, J.: Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. Pediatrics 41: 1047-1054, 1968.

- 30 MATILE, P.: Wirkungen des sichtbaren Lichts auf die Atmung von Hefe. Ber. Schweiz. Botan. Ges. 72: 236-261, 1962.
- 31 MOHR, H.: Primary effects of light on growth. Ann. Rev. Plant. Physiol. 13: 465-488, 1962.
- 32 MORRIS, T. R.: The effect of light intensity on growing and laying pullets. World Poultry Sci. J. 23: 246-252, 1967.
- 33 NORMAN, C. u. GOLDBERG, E.: Effect of light on motility, lifespan, and respiration of bovine spermatozoa. Science 130: 624-625, 1959.
- 34 ODELL, G. B., BROWN, R. S. u. HOLTZMAN, N. A.: Dye-sensitized photooxidation of albumin associated with a decreased capacity for protein-binding of bilirubin. Symposium on Bilirubin Metabolism in the Newborn, Chicago, 1969.
- 35 OSTROW, J. D. u. BRANHAM, R. V.: Photodecay of bilirubin in vitro and in the jaundiced (Gunn) rat. Symposium on Bilirubin Metabolism in the Newborn, Chicago, 1969.
- 36 OTT, J. N.: Effects of wavelengths of light on physiological functions of plants and animals. Illuminating Engineering 60: 254-261, 1965.
- 37 PERLMUTTER, A.: Possible effect of lethal visible light on yearclass fluctuations of aquatic animals. Science 133: 1081-1082, 1961.
- 38 SCHELLONG, G. u. WENDE, U.: Mikromethode zur Bestimmung des Serumbilirubins aus Kapillarblut bei Neugeborenen. Arch. Kinderheilk. 162: 126-135, 1960.
- 39 SCHMID, R., AXELROD, J., HAMMAKER, Lydia u. SWARM, R. L.: Congenital jaundice in rats, due to a defect in glucuronide formation. J. Clin. Invest. 37: 1123-1129, 1958.
- 40 SCHOLZ, K. u. LIPS, Ch.: Zur Frage des Lichteinflusses auf die Mast- und Schlachtleistung von Schweinen. Tierzucht 18: 639-640, 1964.

- 41 SILBERBERG, D., JOHNSON, Lois, SCHUTTA, H. u. RITTER, Linda: Photodegradation products of bilirubin studied in myelinating cerebellum cultures. Symposium on Bilirubin Metabolism in the Newborn, Chicago, 1969.
- 42 SISSON, T. R. C., KENDALL, N., DAVIES, R. u. BERGER, D.: Photobiologic aspects of hyperbilirubinemia. Trans. Amer. Pediat. Soc. Atlantic City, N. J. 1969.
- 43 TAMIMIE, H. S. u. FOX, M. W.: Effect of continuous and intermittent light exposure on the embryonic development of chicken eggs. Comp. Biochem. Physiol. 20: 793-799, 1967.
- 44 TAMIMIE, H. S.: Light exposure of incubating eggs and its influence on the growth of chicks. - I. Brooding chicks under different light regimens. Comp. Biochem. Physiol. 21: 59-63, 1967.
- 45 TAMIMIE, H. S.: Influence of different light regimens on the growth and sexual maturity of chickens. Growth 31: 183-189, 1967.
- 46 WURTMAN, R. J., AXELROD, J. u. CHU, Elizabeth W.: The relation between Melatonin, a pineal substance, and the effect of light on the rat gonad. Ann. N. Y. Acad. Sci. 117: 228-230, 1964.
- 47 WURTMAN, R. J., AXELROD, J., SEDVALL, G. u. MOORE, R. Y.: Photic and neural control of the 24-hour nor-epinephrine rhythm in the rat pineal gland. J. Pharmacol. Exp. Therap. 157: 487-492, 1967.

Frau Prof. Dr. L. Ballowitz möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, für das persönliche Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für die kritische Durchsicht der Arbeit danken.

Für die bereitwillige Unterstützung bei den statistischen Berechnungen bin ich Herrn Prof. Dr. G. Fuchs, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin, zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. K. Dämmrich, Institut für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin, für die histologischen Untersuchungen.

Den Ingenieuren der Osram GmbH Berlin: Herrn C.-H. Lilja und Herrn H. Hoppmann sei für ihre Hilfe bei den Lichtmessungen ebenfalls gedankt.

Mein Dank gilt ferner der medizinisch-technischen Assistentin Frä. M. Schlüter sowie den Tierpflegern Herrn H. Klinke und Frau R. Ludwig. Sie haben mir durch ihr stets freundliches Entgegenkommen die Arbeit sehr erleichtert.



### Lebenslauf

Am 18. August 1941 wurde ich in Tübingen geboren. In Tübingen besuchte ich die Grundschule und anschließend das Gymnasium. Im März 1963 legte ich das Abitur ab.

Das Studium der Medizin begann ich im gleichen Jahr an der Freien Universität Berlin, wo ich 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1967 die ärztliche Vorprüfung und am 4. Februar 1971 die ärztliche Prüfung bestand. Seit März 1971 arbeite ich als Medizinal-Assistentin. Bisher war ich an der Universitäts-Kinderklinik, auf der Chirurgischen und Inneren Abteilung an der Universitätsklinik im Klinikum Westend tätig. Zur Zeit bin ich als Medizinal-Assistentin auf der I. Inneren Abteilung am Städt. Krankenhaus am Urban angestellt. Ich habe den Wunsch, Fachärztin für Kinderkrankheiten zu werden.









